

药物致癌试验必要性的技术指导原则

二〇一〇年四月

药物致癌试验必要性的技术指导原则

1.前言

致癌试验的目的是考察药物在动物体内的潜在致癌作用,从而评价和预测其可能对人体造成的危害。任何体外实验、动物毒性试验和人体应用中出现的潜在致癌性因素均可提示是否需要进行致癌试验。国际上,对于预期长期使用的药物已经要求进行啮齿类动物致癌试验。在研究药物的潜在致癌作用中,致癌试验比现有遗传毒性试验和系统暴露评价技术更有意义。这些试验也可帮助理解无遗传毒性药物的潜在致癌作用。目前常规用于临床前安全性评价的遗传毒性试验、毒代动力学试验和毒性机理研究的数据,不仅有助于判断是否需要进行致癌试验,而且对于解释研究结果与人体安全性的相关性也是十分重要的。由于致癌试验耗费大量时间和动物资源,只有当确实需要通过动物长期给药研究评价人体中药物暴露所致的潜在致癌性时,才应进行致癌试验。

2.历史背景

在日本,根据1990年“药物毒性研究指导原则手册”,如果临床预期连续用药6个月或更长时间,则需要进行致癌试验。尽管连续用药少于6个月,如果存在潜在致癌性因素,也可能需要进行致癌试验。在美国,大多数药物在广泛应用于人体之前,已进行了动物致癌试验。根据美国药品食品监督管理局(FDA)要求,一般药物使用3个月或更长时间,需要进行致癌试验。在欧洲,“欧共体药品管理条例”规定了需要进行致癌试验的情况,包括长期应用的药物,即至少6个月的连续用药,或频繁的间歇性用药以致总的暴露量与前者相似的药物。

自2005以来,我国《药品注册管理办法》附件中规定预期临床连续用药6个月以上或需经常间歇使用的药物应进行致癌试验,并指出了进行致癌试验的多个考虑因素。2007年1月国家食品药品监督管理局药品审评中心发布的《治疗用生物制品非临床安全性技术审评基本原则》中阐述了相关产品致癌试验的要求。

2009年10月药品审评中心组织毒理专家、企业和研究单位代表召开了制定“药物致癌试验必要性技术指导原则”专题讨论会,会上基本认同了ICH S1A中内容的适用性,并结合国内情况进行了一些调整。

3.本指导原则的目的和适用范围

本指导原则的目的在于阐述何种情况下需要进行药物致癌试验,以避免实验动物资源、人力资源和物力资源的不必要使用。

确定药物是否需进行致癌试验的最基本考虑是病人的最长用药时间和来源于其它试验研究的任何担忧因素。也应考虑以下因素:预期患者人群、与潜在致癌性有关的前期研究结果、系统暴露程度、与内源性物质的异同、相关试验设计或与临床研究阶段相关的致癌试验的时间安排等。

本指导原则适用于《药品注册管理办法》中的相关化学药。其基本原则也适用于中药、天然药物和生物制品。

鼓励注册申请人就具体药物是否需要进行致癌试验及相关问题与药品审评中心进行交流。

4.进行致癌试验的考虑因素

4.1 期限和暴露量

预期临床用药期至少连续6个月的药物一般应进行致癌试验。大多数疗程为3个月的药物通常不会仅用到3个月,可能连续用药达6个月。

某些类型的化合物可能不会连续用药达6个月,但可能以间歇的方式重复使用。治疗慢性和复发性疾病(包括过敏性鼻炎、抑郁症和焦虑症),而需经常间歇使用的药物,一般也需进行致癌试验。某些可能导致暴露时间延长的释药系统,也应考虑进行致癌试验。

除非有潜在致癌因素存在，短期接触或非经常使用的药物（如麻醉药和放射性同位素标记的显影剂），通常不需进行致癌试验。

4.2 潜在致癌因素

如果某些药物存在潜在致癌的担忧因素，可能需要进行致癌试验。应慎重评价这些潜在致癌因素，因为这是大多数药物进行致癌试验的最主要理由。应考虑的几个因素包括：（1）已有证据显示此类药物具有与人类相关的潜在致癌性；（2）其构效关系提示致癌的风险；（3）重复给药毒性试验中有癌前病变的证据；（4）导致局部组织反应或其它病理生理变化的化合物或其代谢产物在组织内长期滞留。

4.3 适应症和患者人群

当特定适应症人群的预期寿命较短时（如 2~3 年之内），可能不要求进行长期致癌试验。用于晚期全身肿瘤的抗肿瘤药物，通常不需要进行致癌试验。当抗肿瘤药物较为有效并能明显延长生命的情况下，后期有继发性肿瘤的担忧。当这些药物拟用于非带瘤患者的辅助治疗或非肿瘤适应症长期使用，通常需要进行致癌试验。

4.4 给药途径

动物的给药途径应尽可能与拟用的临床途径相一致；如果不同给药途径下代谢及系统暴露量相似，可采用其中一种给药途径开展致癌试验；此种情况下，应充分关注与临床给药途径相关的组织器官（如与吸入剂使用相关的肺部）中受试药是否得到充分暴露。药代动力学分布数据可提供受试药是否得到充分暴露的证据。

4.5 全身暴露的程度

局部用药（如皮肤和眼科用药）可能需要进行致癌试验。系统暴露量非常小的局部用药不需要以经口给药途径来评价其对内脏器官的潜在致癌作用；若有潜在光致癌性担忧，可能需要进行皮肤给药致癌试验（通常用小鼠）。除非有明显的全身暴露或相关担忧，经眼给予的药物通常不需要进行致癌试验。

对于化合物改盐、改酸根或碱基的情况，若已有原化合物致癌试验数据，应提供其与原化合物比较的药代动力学、药效学或毒性等方面无明显改变的证据。当药物暴露量和毒性发生变化时，可能需进行桥接研究来确定是否需要进行新的致癌试验。对于酯类和络合衍生物，上述类似数据对考虑是否需进行新的致癌试验是有价值的，应根据具体情况具体分析。

4.6 内源性肽类、蛋白类物质及其类似物

经化学合成、从动物或人体组织中提取纯化或生物技术方法（如重组 DNA 技术）生产的内源性肽类或蛋白质及其类似物，可能需要特殊考虑。

对于替代治疗的内源性物质（浓度在生理水平），尤其是当同类产品（如动物胰岛素、垂体来源的生长激素和降钙素）已有临床使用经验时，通常不需要进行致癌试验。

若从疗程、临床适应症或患者人群的角度考虑存在担忧因素，且中和抗体的产生并未使重复给药毒性试验的结果失去评价意义，内源性多肽、蛋白质及其类似物在下述情况下可能仍需要进行长期致癌性评价：1）其生物活性与天然物质明显不同；2）与天然物质比较显示修饰后结构发生明显改变。3）药物的暴露量超过了血液或组织中的正常水平。

5. 附加试验的必要性

动物致癌试验的结果与人体的相关性仍然存在一些争议，作用机制的研究对评价动物出现的肿瘤与人体的相关性是有价值的。当动物致癌试验出现阳性结果时，可能需要做进一步的研究，探讨其作用机制，以帮助确定是否存在对人体的潜在致癌作用。

6. 进行致癌试验的时间安排

当需要进行致癌试验时，通常应在申请上市前完成。若对患者人群存在特殊担忧，在进行大样本临床试验之前需完成啮齿类动物的致癌试验。

对于开发用于治疗某些严重疾病（如艾滋病）的药物，申请上市前可不必进行动物致癌

试验，但在上市后应进行这些试验。这样可加快治疗危及生命或导致严重衰弱疾病药物的上市，尤其是没有满意的治疗方法时。